

Связь состояния кишечной микробиоты с заболеваниями человека и трансплантация микробиоты как способ восстановления ее нормального состава

А.А. Кожевников¹, К.В. Раскина², Е.Ю. Мартынова², к.б.н. А.В. Тяхт³, А.В. Перфильев⁴, член-корр. РАН О.М. Драпкина⁵, член-корр. РАН Д.А. Сычев⁶, И.Р. Фатхутдинов⁴, С.В. Мусиенко³, Д.А. Никогосов³, И.О. Жегулина⁴, Л.Г. Бавыкина⁴, к.м.н. А.В. Каршиева⁴, к.м.н. К.С. Селезнева⁴, к.б.н. Д.Г. Алексеев^{3,7}, к.м.н. Ю.Е. Потешкин^{1,4}

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

³Биомедицинский холдинг «Атлас», Москва

⁴ООО «Медицинский центр «Атлас», Москва

⁵ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

⁶ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

⁷ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

РЕЗЮМЕ

Кишечная микробиота – это совокупность множества видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. На момент написания обзора продолжают споры о том, что можно считать «нормальным» составом интестинальной микрофлоры. Несмотря на то, что серьезно рассматривается концепция «энтеротипов» – устойчивых кластеров ключевых бактериальных родов и видов, общая структура кишечной микробиоты индивидуальна у каждого человека. Вероятно, патологические изменения персонального состава микроорганизмов кишечника могут играть роль в патогенезе различных заболеваний. В статье приведены данные научных исследований, касающихся связи кишечной микробиоты с такими заболеваниями, как алкоголизм, алкогольная болезнь печени, цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, расстройства аутистического спектра, депрессия. В связи с наличием концепции причастности кишечных бактерий к патогенезу множества болезней были предложены различные методики восстановления состава микробиоты. К наиболее привычным относится назначение пробиотиков и пребиотиков. Инновационным можно считать метод трансплантации кала, при котором происходит поступление фекальной микробиоты донора в кишечник реципиента. Этот способ доказал свою эффективность в терапии некоторых заболеваний и в настоящее время одобрен для лечения рецидивирующей *Clostridium difficile*-инфекции умеренной и тяжелой степени.

Ключевые слова: микробиота, секвенирование, трансплантация микробиоты, трансплантация фекальной микробиоты, трансплантация кала, *Clostridium difficile*, точная медицина, алкоголизм, алкогольная болезнь печени, цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, расстройства аутистического спектра, аутизм, депрессия.

Для цитирования: Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и др. Связь состояния кишечной микробиоты с заболеваниями человека и трансплантация микробиоты как способ восстановления ее нормального состава // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 92–98.

ABSTRACT

The relationship between the gut microbiota and human diseases, and the transplantation of microbiota as a way to restore its normal composition Kozhevnikov A.A.¹, Raskina K.V.², Martynova E.Yu.², Tyakht A.V.³, Perfiliev A.V.⁴, Drapkina O.M.⁵, Sychev D.A.⁶, Fatkhutdinov I.R.⁴, Musienko S.V.³, Nikogosov D.A.³, Zhegulina I.O.⁴, Bavykina L.G.⁴, Karshieva A.V.⁴, Selezneva K.S.⁴, Alekseev D.G.^{3,7}, Poteshkin Yu.E.^{1,4}

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

³«Atlas» biomedical holding company, Moscow

⁴LLC «Atlas Medical Center», Moscow

⁵«National Research Center of Preventive Medicine», Moscow

⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

⁷Novosibirsk State University

Intestinal microbiota is a community of many kinds of microorganisms inhabiting the human intestine. At the time of writing, the debates continue about what can be considered as a «normal» composition of the intestinal microflora. Despite the fact that the «enterotypes» (stable clusters of key bacterial genera and species) concept is seriously considered, the overall structure of the intestinal microbiota is individual for each person. Probably, pathological changes in the

personal composition of intestinal microorganisms can play a role in the pathogenesis of various diseases. The article presents data concerning the association of intestinal microbiota with such diseases as alcoholism, alcoholic liver disease, cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease, Crohn's disease and nonspecific ulcerative colitis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, schizophrenia, autistic spectrum disorders, depression. In connection with the concept of the involvement of intestinal bacteria in the pathogenesis of a variety of diseases, different methods for restoring the microbiota composition were proposed. The most common is the use of probiotics and prebiotics. An innovative method can be considered the method of fecal transplantation, in which the fecal microbiota of the donor enters the intestine of the recipient. This method has proven its efficacy in the treatment of some diseases and is currently approved for the treatment of recurrent moderate and severe *Clostridium difficile*-infections.

Key words: microbiota, sequencing, microbiota transplantation, transplantation of fecal microbiota, fecal transplantation, *Clostridium difficile*, accurate medicine, alcoholism, alcoholic liver disease, cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, schizophrenia, autism spectrum disorder, autism, depression.

For citation: Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu. et al. The relationship between the gut microbiota and human diseases, and the transplantation of microbiota as a way to restore its normal composition // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 92–98.

Введение

Кишечная микробиота (далее – микробиота) является совокупностью видов населяющих кишечник микроорганизмов. Приводятся различные данные касательно общего количества микробных тел кишечника; недавние исследования предполагают, что их не меньше, чем клеток человеческого организма [1]. Идут споры о том, что же можно считать «нормальным составом» интестинальной микробиоты, – сейчас активно обсуждается концепция «энтеротипов», – устойчивых кластеров бактерий с преобладающими родами, которые, по данным научных работ, не являются специфичными относительно популяций или континентов. Кишечная микробиота участвует в процессах пищеварения, выполняет регуляторную, защитную, синтетическую и дезинтоксикационную функции. Настоящий обзор является продолжением цикла статей, посвященных наиболее актуальным данным о кишечной микробиоте, и он призван ознакомить многоуважаемого читателя с возможной ролью интестинальных микроорганизмов в развитии множества заболеваний.

Алкоголизм

В 2015 г. был опубликован метагеномный анализ микробиоты в полногеномном («shotgun») формате, проведенный В.Б. Дубинкиной и др., у пациентов с синдромом алкогольной зависимости (САЗ) в сравнении со здоровой российской популяцией [2]. Несмотря на то, что уровень альфа-разнообразия (т. е. разнообразия видов микроорганизмов в определенном биотопе) не отличался у группы с САЗ и у контрольной группы, у пациентов с зависимостью от алкоголя было выявлено увеличение содержания бактерий из рода *Ruminococcus* (*R. gnavus* и *R. torques*) и *Blautia*. Выделяемые этими бактериями вещества способны разрушать муцин кишечной стенки, что послужило причиной повышения уровня эндотоксинов в крови и запустило воспалительный каскад, поражающий в том числе и клетки печени [3]. Кроме того, было зарегистрировано снижение числа *F. prausnitzii* и *Coprococcus spp.*, которые продуцируют бутират, питающий колоноциты и оказывающий противовоспалительный и противоопухолевый эффект. Помимо этого, в статье отмечено, что у участников с алкогольной зависимостью по сравнению с остальной популяцией отмечается увеличение относительной представленности генов, кодирующих альдегиддегидрогеназу, что рассматривается как компенсаторный механизм переработки ацетальдегида бактериями, а также генов, кодирующих клеточные структуры микробов (адгезивные пили, энтеротоксины). Это может говорить об изменении функциональной активности кишечной микрофлоры и увеличении, с одной

стороны, числа видов, которые могут приспосабливаться к оксидативному стрессу, нейтрализовать продукты метаболизма этилового спирта, а с другой – видов, активно участвующих в процессах воспалительного поражения органов.

Алкогольная болезнь печени (АБП) и цирроз печени

Алкоголь вызывает чрезмерно быстрый рост микробиоты, что подтверждается значительно большим числом бактерий в тонкокишечных аспиратах у пациентов с САЗ в сравнении с контролем; похожие изменения регистрировались и у пациентов с алкогольным циррозом печени, причем степень избыточного роста соответствовала степени тяжести цирроза печени [4]. Вероятно, в этом процессе играют роль повышенная проницаемость кишечного барьера и следующая за этим эндотоксемия: связь между этими состояниями и поражением печени была описана в эксперименте на мышах [5].

Исследование M. Zhang et al. уделяет внимание *Lactobacillus rhamnosus GG*: прием алкоголя вызывает у мышей дезактивацию АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФАП); поступление этой бактерии в организм мышей восстанавливало активность АМФАП, что останавливало действие ферментов, участвующих в накоплении липидов в печени [6]. В другой работе было показано снижение уровня ЛПС (маркер этанол-индуцированной эндотоксемии), аланиламинотрансферазы (АЛТ) плазмы крови (маркер повреждения гепатоцитов), экспрессии фактора некроза опухоли (ФНО)- α клетками печени (маркер воспалительного процесса в печени) при введении в рацион мышей, находящихся на диете с большим количеством алкоголя, пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus GG* [7].

Проспективное рандомизированное исследование на 66 пациентах с диагнозом «алкогольный психоз» выявило, что добавление пробиотиков *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus plantarum* 8РАЗ к стандартной терапии на протяжении 5 дней привело к достоверно меньшим значениям аспаратаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ, чем у тех участников, которым пробиотики не назначались (АСТ: 54,67 vs. 76,43 Ед/л; АЛТ 36,69 vs. 51,26 Ед/л) [8]. В другой небольшой статье назначение пробиотиков пациентам с циррозом печени восстанавливало фагоцитарную активность нейтрофилов, что связывают с изменением продукции интерлейкина (ИЛ)-10 и экспрессии ФНО- α [9].

N. Qin et al. предположительно были выявлены новые маркеры алкогольного цирроза печени. Они могут быть связаны с бактериями ротовой полости, которые при данной патологии проникают в кишечник и обильно его заселяют [10]. Эти данные были подтверждены результа-

тами исследования Н.В. Шаликиани и др. на участниках из РФ [11].

Рассматривается роль микроорганизмов в развитии **неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)**. Следствием влияния микрофлоры считают эндотоксемию, развивающуюся на фоне изменения состава микробиоты у мышей, потребляющих большое количество жиров и глюкозы, и снижение барьерной функции кишечника [12]. Таким образом, повышение содержания липополисахаридов (ЛПС) в крови, оттекающей от кишки, приводит к активации Toll-like рецепторов-4 (TLR4) и повышенной продукции ФНО, который запускает воспаление ткани печени [12]. Исследования у пациентов с НАЖБП описывают корреляцию роста тонкокишечной микробиоты и проницаемости кишечной стенки с тяжестью стеатогепатоза [13]. Это подтверждается обнаружением более высоких значений IgG к эндотоксину в плазме крови у людей с НАЖБП по сравнению со здоровой контрольной группой, причем их концентрация повышается с каждой последующей стадией болезни [14]. Однако корреляции между антителами к ЛПС и стадией НАЖБП обнаружено не было.

Группой F. Väckhed et al. было обнаружено, что переработка микробами неперевариваемых углеводов в моносахара и усиленное всасывание последних из кишки ведет к активации ChREBP (белка, связывающего углеводчувствительный элемент) и SREBP-1 (белка, связывающего стеролрегулирующие элементы). Эти пептиды стимулируют липогенез в печени [15].

В работе L. Zhu et al. по 16S рРНК секвенированию у детей с НАЖБП было выявлено повышение численности *Escherichia coli* относительно контрольной группы без НАЖБП; при этом оказались увеличены и показатели этанола в плазме крови [16]. Установлено, что 1 г *E. coli* продуцирует 0,8 г этанола, при этом хронический прием 30 г этанола в сутки способен вызвать поражение печени [16].

Косвенным подтверждением участия микробиоты в развитии заболевания могут быть данные о том, что вскармливание грудным молоком предотвращает риск развития стеатогепатита на 96% и фиброза печени – на 68% у детей 3–18 лет [17]. Вероятно, не последнюю роль здесь могут играть бактерии рода *Lactobacillus*: грудное вскармливание увеличивает их количество в кишечнике [18], а рандомизированное контролируемое исследование с 20 тучными детьми с НАЖБП показало, что прием в течение 8 нед. пробиотиков, содержащих *Lactobacillus*, привел к значительному снижению АЛТ (с нормализацией в 80% случаев) по сравнению с теми участниками, которые пробиотик не принимали [19].

Воспалительные заболевания кишечника

Болезнь Крона

Используя 16S рРНК секвенирование, команда F. Imhann et al. обнаружила значительные изменения в составе микробиоты у пациентов с высоким генетическим риском развития болезни Крона (БК) [20]. Эти риски ассоциировались с сокращением популяции *Roseburia*, которые преобразуют короткоцепочечную жирную кислоту (КЦЖК) ацетат в бутират.

В другом исследовании были обнаружены уменьшение численности *Dialister invisus*, некоторых представителей кластера XIVa *Clostridium*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis* и рост числа *Ruminococcus*

gnavus по сравнению с контрольной группой со схожим пищевым рационом [21]. Указанные виды не принимают участия в метаболизме бутирата, однако вовлечены в процессы деградации муцина. Анализ кишечной микрофлоры у детей с БК выявил положительную корреляцию между степенью тяжести заболевания и преобладанием в кишечной микрофлоре *Pasteurellaceae* (*Haemophilus sp.*), *Veillonellaceae*, *Neisseriaceae* и *Fusobacteriaceae* [22]. Более того, в образцах колоректальной карциномы, которая является поздним осложнением БК, путем секвенирования была обнаружена значительная концентрация *Fusobacterium* [23].

D. Gevers et al., в свою очередь, показали, что можно предсказать индекс будущей активности БК PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index Calculator) в том числе по количеству организмов, ассоциированных с БК, включающих *Enterobacteriaceae*, *Fusobacterium* и *Haemophilus* [22]. Таким образом, были установлены обратная зависимость между числом бактерий рода *Enterobacteriaceae* и индексом тяжести заболевания в перспективе, а также положительная корреляция между числом *Fusobacterium*, *Haemophilus* и величиной названного индекса в настоящее время с величиной этого же индекса в будущем.

Прогноз исхода хирургического лечения БК может зависеть от степени дисбиоза: это подтверждается тем фактом, что у пациентов с ремиссией после хирургической операции наблюдалось большее микробное разнообразие по сравнению с пациентами с рецидивами заболевания [24].

Анализируя геном бактерий у пациентов с БК, S. Huttenhower et al. сгруппировали локусы генов бактерий, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), в группы по участию в патогенезе заболевания [25]. Таким образом в микробиоте были обнаружены гены, которые регулируют развитие интестинального барьера, антимикробную активность, аутофагию, функцию бокаловидных клеток, создание активных форм кислорода и пр.

В 2017 г. были опубликованы результаты 16S рРНК секвенирования фекальной микробиоты, полученной из 2045 образцов от пациентов с ВЗК (БК и неспецифический язвенный колит (НЯК)) и без ВЗК из четырех стран (Испания, Бельгия, Соединенное Королевство и Германия) [26]. Так, в испанской когорте у пациентов с БК были более выраженный дисбиоз, меньшая стабильность и меньшее разнообразие микробиоты в сравнении с участниками с НЯК. Немаловажным является факт того, что наличие 8 групп микроорганизмов (*Faecalibacterium*, *Peptostreptococcaceae*, *Anaerostipes*, *Methanobrevibacter*, *Christensenellaceae*, *Collinsella* и, особенно, *Fusobacterium*, и *Escherichia*) оказалось характерным для пациентов с БК; тестирование на выявление данных групп имело высокую чувствительность и специфичность (табл. 1) и позволило разграничивать участников исследования с БК и без него.

Неспецифический язвенный колит

При исследовании пациентов с НЯК определяются увеличение численности бактерий из рода *Bacteroides* [20] и уменьшение популяции *Roseburia* из типа *Firmicutes* по сравнению со здоровой контрольной группой [27]. Последний род обладает бутират-продуцирующей активностью, и известно, что уровень КЦЖК у больных НЯК также снижен [27]. Тем не менее прямой связи между указан-

ными бактериями и уровнем КЦЖК не обнаружено [27]. Вопрос об участии микробиоты в развитии НЯК все еще остается открытым, поскольку косвенное подтверждение роли микрофлоры описано в работе В. J. Rembacken: прием пребиотиков с непатогенным штаммом *E. coli* (Nssle 1917) оказал сходный с месалазином эффект в отношении частоты достижения ремиссии и ее длительности [28]. Недавний систематический обзор и метаанализ R. J. Colman et al. выявили, что при пересадке кала ремиссии достигли 45% пациентов [29].

Первичный склерозирующий холангит

Известно, что первичный склерозирующий холангит (ПСХ) ассоциирован с циркулированием aberrантных лимфоцитов и БК, а в их патогенезе принимает участие микробиота [4], что наводит на мысль о ее участии и в развитии ПСХ. N. G. Rossen et al. при помощи 16S рРНК секвенирования определили относительное снижение численности некультивированных бактерий из класса *Clostridiales* II, а также общее снижение численности и разнообразия микробиоты у пациентов с ПСХ при сравнении с контролем [30]. Вероятно, с развитием ПСХ могут быть связаны анаэробы: РКИ показало более выраженное снижение алкалинфосфатазы и уменьшение числа баллов по шкале выживаемости New Mayo Risk Score у пациентов, принимающих урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) совместно с метронидазолом, по сравнению с пациентами из группы контроля, получающими терапию УДХК + плацебо [31].

Первичный билиарный цирроз печени

Предполагается механизм мимикрии молекул кишечной микробиоты под молекулы митохондрий организма хозяина. Исследования выявили, что инфицирование мышей бактериями *Novosphingobium aromaticivorans*, у которых есть ферменты, сходные по строению с E2-компонентом пируват-дегидрогеназного комплекса (ПДК-E2) мышей, приводило к выработке антител к ПДК-E2, специфичных для первичного билиарного цирроза печени (Mattner J. et al.). Это запускало хроническую Т-клеточную аутоиммунную реакцию против желчных протоков печени.

Неврологические заболевания

Болезнь Паркинсона

Исследования показывают, что болезнь Паркинсона (БП) начинается с нейродегенеративных процессов в дорсальном ядре блуждающего нерва, распространяясь вверх до коры головного мозга [32]. При этом зарегистрированы случаи дегенеративного изменения нервной системы ки-

шечника, соединенного с головным мозгом блуждающим нервом [32]. Наличие данной информации, а также дебют заболевания у некоторых пациентов с гастроинтестинальных симптомов (в частности, с констипации) за многие годы до появления неврологической моторной симптоматики привели к изучению роли микробиоты в патогенезе заболевания [33]. Секвенирование 16S рРНК генов фекальной микрофлоры выявило уменьшение представительства *Prevotellaceae* и увеличение – *Lactobacillaceae*, *Bradyrhizobiaceae* и *Clostridiales*; анализ относительного количества этих 4 семейств с учетом степени выраженности констипации по шкале Векснера привел к получению биомаркера с чувствительностью 66,7% и специфичностью 90,3% [33].

Новые свидетельства связи состава микробиоты с заболеванием были опубликованы в 2017 г.: 16S рРНК секвенирование образцов ДНК из кала 195 пациентов с БП и 130 участников из контрольной группы показало характерный для БП состав фекальной микрофлоры ($P=4 \times 10^{-5}$), при этом было увеличено представительство *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и снижено – *Lachnospiraceae* [34]. Независимые характерные черты состава микробиоты были описаны и для пациентов, принимавших ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы ($P=4 \times 10^{-4}$), антихолинергические препараты ($P=5 \times 10^{-3}$) и, возможно, карбидопу/леводопу ($P=0,05$). При функциональной оценке микробиома исследователи делают акцент на увеличении относительного представительства генов метаболизма ксенобиотиков, особенно пестицидов и гербицидов (например, атразина): известно, что попадание таких веществ в организм увеличивает риск развития БП и запускает гибель дофаминергических клеток у животных [34].

На данный момент существует несколько гипотез, описывающих потенциальное участие микробиоты в развитии **болезни Альцгеймера**. Рассматривается влияние микроорганизмов на нейротрофический фактор мозга (НФМ), который отвечает за развитие и поддержание жизнедеятельности нейронов и количество которого снижено у пациентов с данной патологией: у безмикробных мышей количество НФМ в гиппокампе и коре было снижено и связано с возросшей тревожностью и прогрессирующей когнитивной дисфункцией [35]. S. R. Brenner предполагает участие β -N-метиламино-L-аланина (БМАА), нейротоксина, найденного в головном мозге у пациентов с болезнью Альцгеймера и способного взаимодействовать с NMDA-рецепторами и глутамат-5-рецепторами, а также вызывать оксидативный стресс в нервной системе [36]. Данная молекула продуцируется *Cyanobacteria*, которые в небольшом количестве имеются в составе кишечной микробиоты человека, и автор статьи приводит гипотезу о стимулирующем влиянии заболеваний или неправильного питания на рост *Cyanobacteria*, и, как следствие, увеличении продукции БМАА и инициации нейродегенеративных процессов [36]. Вероятно, бактерии способны продуцировать амилоид, проникающий через кишечную стенку [37]. Это запускает процесс активации NF- κ B, нарушает регуляцию провоспалительной микроРНК-34a, ведет к нарушению экспрессии TREM2 и ослаблению фагоцитоза; это способствует накоплению амилоида А β , лежащего в основе патогенеза заболевания, в структурах головного мозга [37].

В эксперименте Narach et al. на APPPS1 мышах, имеющих мутацию в гене предшественника человеческого амилоида, было показано, что у безмикробных грызунов

Таблица 1. Значения чувствительности и специфичности тестирования на определение характерного для болезни Крона состава фекальной микробиоты в сравнении с различными группами пациентов (по Pascal V. et al., 2017 (26))

Группа сравнения	Чувствительность, %	Специфичность, %
Здоровая контрольная группа	80	94
Пациенты с анорексией		94
Пациенты с ВЗК		89
Пациенты с НЯК		91

Аβ-амилоид накапливался в головном мозгу значительно меньше по сравнению с APPPS1 мышами, которые выращивались в обычных условиях; пересадка микробиоты от таких мышей безмикробным грызунам увеличила накопление Аβ-амилоида [38].

Психиатрические заболевания

Расстройства аутистического спектра

Участие микробиоты в патогенезе заболевания предполагает тот факт, что имеется сильная связь тяжести расстройств аутистического спектра (РАС) и выраженности гастроинтестинальных симптомов ($r = 0,59$, $p < 0,001$) [39], а исследование 1513 пациентов в возрасте 20–60 мес. выявило, что у детей с РАС в 6–8 раз чаще появляются метеоризм, обстипация и диарея по сравнению с контролем [40]. Но несмотря на то, что было проведено множество сравнений состава микробиоты у участников с РАС и без, которые показали достоверные изменения, каких-либо характерных черт микрофлоры у пациентов с РАС выявлено не было [41]. Тем не менее изучение фекальных образцов продемонстрировало значительное увеличение КЦЖК (ацетата, бутирата, изобутирата, валериата, изовалериата) и аммиака у детей с РАС по сравнению со здоровой контрольной группой [42], что все же может предполагать участие микроорганизмов в формировании заболевания. Интравентрикулярное введение крысам пропионата привело к формированию аутистического поведения [43], а у детенышей грызунов с пропионат-индуцированным аутизмом были снижены уровни омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, вовлеченных в нейрогенез, передачу нервного сигнала и антиоксидантную защиту [44]. Однако некоторые работы указывают на снижение уровня КЦЖК (ацетата, пропионата, валериата) у пациентов с РАС [39].

Косвенно об участии микробиоты в патогенезе РАС свидетельствует то, что применение антибиотиков в крат-

ковременном периоде [45] и пробиотиков [40] улучшает симптоматику аутизма.

На основании результатов 7 исследований предполагается, что продукты метаболизма микробов могут играть роль биомаркеров в диагностике РАС [46] (табл. 2). Как считают L. Wang et al., это поможет более ранней диагностике РАС, раннему терапевтическому вмешательству и выбору лечения [46].

Шизофрения

T.G. Dinan et al. в обзорной статье обращают внимание на то, что у преждевременно рожденных детей риск развития данного заболевания выше [47]. Они считают, что такие дети часто рождаются путем кесарева сечения, и в их кишечнике увеличено представительство *C. difficile* и снижено – *Bifidobacteria* и *Bacteroides*, по сравнению с вагинально рожденными пациентами; в то же время *C. difficile*-инфекция была ассоциирована со случаями шизофрении и аутизма [47]. Кроме того, концентрация ГФГПК, продукта метаболизма рода *Clostridium* кишечника, была увеличена в моче у пациентов с острым психотическим приступом шизофрении [48].

По данным исследования В.Р. Jørgensen et al., в котором у грызунов с шизофреноподобным поведением, индуцированным субхроническим введением фенилциклидина, профили микробиоты кишечника коррелировали с уровнем памяти; введение же ампициллина дефицит памяти аннулировало [49].

Повышенная концентрация антител к глютену и бычьему казеину наблюдалась у пациентов с шизофренией во многих работах [50]. В то же время была найдена значительная корреляция между данными антителами и антителами к *Toxoplasma gondii* и *Saccharomyces cerevisiae* [51]. Такие виды инфекции способны вызывать интестинальное воспаление и транслокацию бактерий из кишечника, что может привести к попаданию патогенов в кровь и индукции иммунной реактивности к тканям организма по механизму мимикрии патогенов [50]. Эта гипотеза может пролить свет на участие микробиоты в развитии заболевания, поскольку на аутопсии у 82 пациентов с шизофренией гастроинтестинальное воспаление встречалось в большинстве случаев (энтерит был обнаружен в 88% случаев, колит – в 92% и гастрит – в 50%) [52]. Также было предположено, что положительный эффект антипсихотиков может быть связан с их влиянием на процессы воспаления в ЖКТ, ассоциированного с антителами к *S. cerevisiae* [51].

Активно изучается потенциал воздействия микробиоты на формирование депрессии. В частности, было продемонстрировано влияние пробиотиков на головной мозг: потребление здоровыми женщинами ферментированного молока, содержащего *Bifidobacterium animalis*, подвид *Lactis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Lactococcus lactis*, подвид *Lactis* в течение 4 нед. привело к изменению активности центров головного мозга, отвечающих за эмоции и чувствительность (уменьшило ответ, связанный с конкретными задачами, в аффективных, соматосенсорных и висцеросенсорных зонах коры) [53].

M. Maes et al., изучив концентрацию IgM и IgA к ЛПС грамотрицательных бактерий у 112 пациентов с депрессией и 28 здоровых добровольцев, пришли к выводу, что у первых уровень антител был увеличен, что может говорить о значении бактериальной транслокации через стенку кишки в патогенезе депрессии [54]. Перемещение ЛПС из

Таблица 2. Потенциальные биомаркеры РАС микробного происхождения (по Wang L. et al., 2014 (46))

Исследование	Основные результаты
Bull G. et al., 2003	У пациентов с РАС были значительно увеличены уровни индол-3-акироглицина по сравнению с асимптоматическим контролем
Wang L. et al., 2012	Увеличение содержания КЦЖК (ацетата, бутирата, изобутирата, валериата, изовалериата) и аммиака у детей с РАС по сравнению со здоровой контрольной группой
Adams J. B. et al., 2011	Более низкие уровни КЦЖК (ацетата, пропионата, валериата) по сравнению с контролем
Yap I. K. S. et al., 2010	У пациентов с РАС были ниже концентрации гиппурата, феноацетилглутамина и выше концентрация диметиламина в моче по сравнению с контролем
Altieri L. et al., 2011	Уровни p-крезола в моче были значительно увеличены у пациентов с РАС младше 8 лет
Shaw W., 2010	Более высокая концентрация 3-гидроксифенил-3-гидроксипропионовой кислоты (ГФГПК) в моче у детей с РАС по сравнению с контрольной группой; данный метаболит связан с родом <i>Clostridium</i> кишечника
De Angelis M. et al., 2013	Уровни p-крезола, фенола, 3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ола и 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-фенола были увеличены у пациентов с РАС и атипичным аутизмом

ЖКТ в кровотоке ассоциируется с симптоматикой депрессии, а введение в рацион самкам крыс *Lactobacillus farciminis* привело к снижению стресс-индуцированной проницаемости через кишечную стенку, выраженности эндотоксемии и активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС) [55], которая тоже участвует в развитии депрессии [56].

Исследование N. Sudo et al. продемонстрировало гиперактивацию ГНС в ответ на стресс у безмикробных мышей [57]. Последующее введение *Bifidobacterium infantis* вызвало обратное развитие реакции ГНС на стресс [58]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании на здоровых добровольцах в результате приема исследуемой группой пробиотиков, содержащих *Lactobacillus helveticus* R0052 и *B. longum* R0175, на протяжении 30 дней было показано уменьшение выраженности депрессии и других видов психологического недомогания по шкале HSCL-90 и HADS по сравнению с волонтерами, принимавшими плацебо [59].

Трансплантация кала

Данная методика представляет собой восстановление нормальной микрофлоры кишечника путем приема фекального трансплантата от здорового донора. Доставка образца кала может осуществляться в замороженном виде через назогастральный или колоноскопический зонд, но имеются исследования, показавшие сходную эффективность перорального приема капсул с очищенным и замороженным фекальным инокулятом в лечении диареи, вызванной *Clostridium difficile*, в сравнении с обозначенными выше способами доставки кала [60]. Систематический обзор N.G. Rossen et al., включающий 45 научных работ, показал эффективность трансплантации кала в лечении некоторых заболеваний (табл. 3) [61].

В 2017 г. Европейская рабочая группа по трансплантации фекальной микробиоты (The European FMT Working Group) выпустила консенсус по условиям выбора донора, способа подготовки фекальной микробиоты и ее трансплантации, отслеживанию побочных эффектов, особенностям подготовки центров трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) [62]. В этом же документе с высоким уровнем доказательности приведены рекомендации для лечения рецидивирующей *Clostridium difficile*-инфекции уме-

ренной и тяжелой степени, в т. ч. резистентных к стандартной терапии форм.

Заключение

Дальнейшие исследования кишечной микробиоты, в т. ч. с использованием самых современных методик, могут помочь лучше понять патогенез множества заболеваний, в т. ч. и тех, которые, казалось бы, мало связаны с микроорганизмами, населяющими кишечник. Это предполагает возможность нахождения новых точек приложения терапии, включая методы, основанные на трансплантации фекальной микробиоты, и методы, изменяющие состав интестинальных микроорганизмов.

Литература

1. Sender R. et al. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // PLOS Biol. Blackwell Publishing company. 2016. Vol. 14, № 8. P. e1002533.
2. Dubinkina V.B. et al. Metagenomic analysis of taxonomic and functional changes in gut microbiota of patients with alcoholic dependence syndrome // Biomed. Khim. 2015. Vol. 61. № 6. P. 742–749.
3. Leclercq S. et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. National Academy of Sciences. 2014. Vol. 111. № 42. P. E4485–93.
4. Marchesi J.R. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier // Gut. 2016. Vol. 65, № 2. P. 330–339.
5. Fouts D.E. et al. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease // J. Hepatol. 2012. Vol. 56, № 6. P. 1283–1292.
6. Zhang M. et al. Enhanced AMPK phosphorylation contributes to the beneficial effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant on chronic-alcohol-induced fatty liver disease // J. Nutr. Biochem. 2015. Vol. 26, № 4. P. 337–344.
7. Bull-Otterson L. et al. Metagenomic Analyses of Alcohol Induced Pathogenic Alterations in the Intestinal Microbiome and the Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG Treatment // PLoS One / ed. Heimesaat M.M. Public Library of Science, 2013. Vol. 8, № 1. P. e53028.
8. Kirpich I.A. et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study // Alcohol. 2008. Vol. 42, № 8. P. 675–682.
9. Stadlbauer V. et al. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis // J. Hepatol. 2008. Vol. 48, № 6. P. 945–951.
10. Qin N. et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis // Nature. 2014. Vol. 513, № 7516. P. 59–64.
11. Shalikhani N.V. et al. Specific features of the enteric microbiota composition in patients with alcoholic liver cirrhosis // Ter. Arkh. 2015. Vol. 87, № 12. P. 59–65.
12. Frazier T.H., DiBaise J.K., McClain C.J. Gut Microbiota, Intestinal Permeability, Obesity-Induced Inflammation, and Liver Injury // J. Parenter. Enter. Nutr. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA, 2011. Vol. 35, № 5 (suppl). P. 14S–20S.
13. Leung C. et al. The role of the gut microbiota in NAFLD // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2016. Vol. 13, № 7. P. 412–425.
14. Verdum F.J. et al. Novel Evidence for Chronic Exposure to Endotoxin in Human Non-alcoholic Steatohepatitis // J. Clin. Gastroenterol. 2011. Vol. 45, № 2. P. 149–152.
15. Bäckhed F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. National Academy of Sciences, 2004. Vol. 101, № 44. P. 15718–15723.

Таблица 3. Эффективность применения калового трансплантата в лечении заболеваний (по Rossen N.G. et al., 2015 (61))

Заболевание	Количество исследований и общее количество участников (n)	Результаты
Диарея, вызванная <i>Clostridium difficile</i>	34 исследования, n=867	Диарея эффективно купировалась при повторной трансплантации кала в 87,8–90,0% случаев
Синдром раздраженного кишечника	1 исследование, n=13	Улучшение симптомов (боль в животе, диспепсия, тошнота, метеоризм, ритм дефекации) в 70% случаев
НЯК	6 исследований, n=106	Ремиссия – от 0 до 68% случаев, а улучшение клинической картины – в 20–92% случаев
Хроническая констипация	1 исследование, n=3	Обратное развитие симптомов – 100% случаев
Метаболический синдром	1 РКИ, n=10	Значительное улучшение чувствительности к глюкозе по сравнению с плацебо (медиана скорости утилизации глюкозы возросла с 26,2 до 45,3 мкмоль/кг/мин, P<0,05)
Болезнь Крона	2 исследования, n=6	Эффективность не доказана
Паучит (резервуарный илеит)*	1 исследование, n=8	Ни один из пациентов не достиг ремиссии

*- воспаление слизистой оболочки илеоанального анастомоза

16. Zhu L. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH // *Hepatology*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, 2013. Vol. 57, № 2. P. 601–609.
17. Nobili V. et al. A protective effect of breastfeeding on the progression of non-alcoholic fatty liver disease // *Arch. Dis. Child*. 2009. Vol. 94, № 10. P. 801–805.
18. Putignani L., Alisi A., Nobili V. Pediatric NAFLD: the Future role of Patient-Tailored Probiotics Therapy. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016. Vol. 63 Suppl 1. P. S6–8.
19. Vajro P. et al. Probiotics in the treatment of non alcoholic fatty liver disease: Further evidence in obese children // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013. Vol. 23, № 1. P. e9–e10.
20. Imhann F. et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease // *Gut*. 2016. P. gutjnl-2016-312135.
21. Joossens M. et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives // *Gut*. 2011. Vol. 60, № 5. P. 631–637.
22. Gevers D. et al. The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease // *Cell Host Microbe*. 2014. Vol. 15, № 3. P. 382–392.
23. Kostic A.D. et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. // *Genome Res*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2012. Vol. 22, № 2. P. 292–298.
24. Zmora N. et al. Taking it Personally: Personalized Utilization of the Human Microbiome in Health and Disease // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 19, № 1. P. 12–20.
25. Huttenhower C., Kostic A.D., Xavier R.J. Inflammatory Bowel Disease as a Model for Translating the Microbiome // *Immunity*. 2014. Vol. 40, № 6. P. 843–854.
26. Pascal V. et al. A microbial signature for Crohn's disease // *Gut*. 2017. Vol. 66, № 5. P. 813–822.
27. Machiels K. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis // *Gut*. 2014. Vol. 63, № 8. P. 1275–1283.
28. Rembacken B. et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial // *Lancet*. 1999. Vol. 354, № 9179. P. 635–639.
29. Colman R.J., Rubin D.T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis // *J. Crohn's Colitis*. Oxford University Press, 2014. Vol. 8, № 12. P. 1569–1581.
30. Rossen N.G. et al. The Mucosa-associated Microbiota of PSC Patients is Characterized by Low Diversity and Low Abundance of Uncultured Clostridiales II // *J. Crohn's Colitis*. Oxford University Press, 2015. Vol. 9, № 4. P. 342–348.
31. Färkkilä M. et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: A randomized placebo-controlled trial // *Hepatology*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, 2004. Vol. 40, № 6. P. 1379–1386.
32. Braak H. et al. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen // *J. Neural Transm.* Springer-Verlag. Vol. 110, № 5. P. 517–536.
33. Scheperjans F. et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype // *Mov. Disord.* 2015. Vol. 30, № 3. P. 350–358.
34. Hill-Burns E.M. et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome // *Mov. Disord.* 2017.
35. Hill J.M. et al. The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's disease // *Front. Neurol.* Frontiers, 2014. Vol. 5. P. 43.
36. Brenner S.R. Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal micro-flora may produce neurotoxins such as Beta-N-Methylamino-L-Alanine (BMAA) which may be related to development of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson-Dementia-Complex in humans and Equine Motor Neuron Disease in Horses // *Med. Hypotheses*. 2013. Vol. 80, № 1. P. 103.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Участие кишечной микробиоты в процессах метаболизма, старения и перспективы применения имеющихся данных в реальной клинической практике

А.А. Кожевников¹, К.В. Раскина², Е.Ю. Мартынова², к.б.н. А.В. Тяхт³, А.В. Перфильев⁴, член-корр. РАН О.М. Драпкина⁵, член-корр. РАН Д.А. Сычев⁶, И.Р. Фатхутдинов⁴, С.В. Мусиенко³, Д.А. Никогосов³, И.О. Жегулина⁴, Л.Г. Бавыкина⁴, к.м.н. А.В. Каршиева⁴, к.м.н. К.С. Селезнева⁴, к.б.н. Д.Г. Алексеев^{3,7}, к.м.н. Ю.Е. Потешкин^{1,4}

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

³Биомедицинский холдинг «Атлас», Москва

⁴ООО «Медицинский центр «Атлас», Москва

⁵ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

⁶ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

⁷ФГАУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

РЕЗЮМЕ

Кишечная микробиота – это совокупность множества видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Традиционными функциями микробиоты считаются защитная, пищеварительная, синтетическая, регуляторная и детоксикационная. В настоящее время список функций расширяется и пополняется новыми научными данными. Влияние микробиоты на метаболизм осуществляется путем синтеза определенных веществ, способных проникать через кишечную стенку и изменять функции внутренних органов путем секреции гормонов пищеварительного тракта либо передачей сигналов с помощью нервных путей. Пристальное внимание уделяется короткоцепочечным жирным кислотам, которые также продуцирует кишечная микробиота. Основными представителями являются бутират, ацетат, пропионат. Они участвуют в процессах синтеза более сложных веществ, обеспечивают энергетические потребности различных структур организма, способны взаимодействовать с рецепторами, изменять их чувствительность и влиять на выработку гормонов. Приводятся данные, которые объясняют положительное или отрицательное влияние различных диет на здоровье человека изменениями в микробиоте. Нарушение состава интестинальной микрофлоры приводит к нарушению метаболических процессов и, согласно многочисленным исследованиям, может быть связано с развитием ожирения,